

Untersuchung zur Thrombozytenausbreitung
bei Thrombozytopenien
in Beziehung zu
intrathrombozytären Enzymbestimmungen

vorgelegt von

Marlis Schardt

1972

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. H.P. Wolff

Untersuchung zur Thrombozytenausbreitung
bei Thrombozytopenien
in Beziehung zu
intrathrombozytären Enzymbestimmungen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Marlis Schardt

aus Wiesbaden

Mainz 1971

Dekan : Prof.Dr.K.H.Bässler

Referent : Prof.Dr.W.G.A.Ohler

Korreferent : Prof.Dr.H.P.Wolff

Tag der mündlichen
Prüfung: 9.11.1972



Inhaltsverzeichnis

I.	<u>Einleitung</u>	1
II.	<u>Methodik</u>	3
	1. Untersuchung der Thrombozytenausbreitung nach BREDDIN	3
	2. Versuchsplan, Versuchspersonen, untersuchte klin. Parameter und verwendete Messgrößen	6
	3. Statistische Untersuchungen	12
III.	<u>Ergebnisse</u>	16
	1. Zuverlässigkeit der Untersuchungsmethode	16
	2. Definition der Normalbereiche	17
	3. Kriterien zur Unterscheidung von Normal- personen und Patienten	17
	4. Beziehung zwischen bestimmten klinischen Parametern und Thrombozytenausbreitung	22
	5. Methodenvergleich mit der intrathrombozytären Enzymaktivitätsbestimmung mit dem Plasma- substraktionsverfahren nach CHLER	28
IV.	<u>Diskussion</u>	31
V.	<u>Zusammenfassung</u>	34
VI.	<u>Literaturverzeichnis</u>	35
VII.	<u>Tabellenanhang</u>	39

I. Einleitung:

Unter den Thrombozytopenien lassen sich pathogenetisch zwei Formen unterscheiden: a) Thrombozytopenien, die durch Störungen der Thrombozytopoese im Knochenmark bedingt sind und b) Thrombozytopenien, die durch vermehrten Thrombozytenabbau im peripheren Blut verursacht werden und mit verkürzter Plättchenüberlebenszeit bei gesteigerter Regeneration im Knochenmark einhergehen (BREDDIN, 1968 (3)).

Eine für klinisch-diagnostische Zwecke wichtige Differenzierung zwischen diesen beiden Formen kann mit verschiedenen Methoden erreicht werden.

Zur Bestimmung der Thrombozytenlebensdauer eignet sich die Methode der Plättchenmarkierung mit Cr^{51} (GEHRMANN und BLEIFELD, 1969 (10)). Bei Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten ergibt sich bei erhöhten Enzymaktivitäten ein Hinweis auf eine überwiegend jugendliche Thrombozytenpopulation im Blut (CHLER, 1969 (20)). Mit zunehmendem Alter der Thrombozyten ist der Zellstoffwechsel herabgesetzt (LÖHR und WALLER, 1959 (16)). Morphologisch zeigt sich bei einer jugendlichen Thrombozytenpopulation bedingt durch einen vermehrten peripheren Abbau eine Vermehrung ausgebreiteter Thrombozyten im Ausbreitungsbild auf Kosten nichtausgebreiteter Formen. Demgegenüber lässt eine Verminderung ausgebreiteter Plättchen zugunsten nichtausgebreiteter Formen auf eine "Überalterung" der Thrombozytenpopulation schliessen und gibt Hinweis darauf, dass der Plättchenmangel durch eine Bildungsstörung der Thrombozyten im Knochenmark verursacht wird (BREDDIN, 1968 (3)).

Versuche mit Stoffwechselhemmern haben ergeben, dass die Ausbreitungsfähigkeit eine stoffwechselabhängige Plättchenfunktion ist (BREDDIN, 1968 (3); KRÖHL, 1967 (14)). Eine Beziehung zwischen Thrombozytengrösse und Thrombozytenalter

wurde schon von anderen Autoren beobachtet (DEWILDER, ODELL jr. und McDONALD, 1962 (7); McDONALD, ODELL jr. und GOSSLEE, 1964 (18)).

In Parallele zur Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten (Dissertation EILERS, 1971 (9)) wurde die Thrombozytenausbreitung bei Thrombozytopenien untersucht. Dabei sollte geklärt werden, welche Beziehungen zwischen morphologischer und enzymatischer Methode bestehen, die geeignet sind, hyperregeneratorische Thrombozytopenien von aregeneratorischen Formen zu trennen. Zugleich wurde versucht, bestimmten Plättchenmangelzuständen besondere morphologische Merkmale zuzuordnen.

II. Methodik:

1. Untersuchung der Thrombozytenausbreitung nach BREDDIN, 1968 (3).

a) Reagentien:

Verdünnungs- und Spülflüssigkeit, bestehend aus 9 Teilen einer physiologischen Kochsalzlösung und 1 Teil einer 3,8%igen Na-Zitratlösung
35%iges Formol (gepuffert auf pH 7,2-7,6 mit 1 n NaOH)
1/10 normale Kaliumpermanganatlösung
Giemsa-Wirbelösung 1 : 10 mit aqua dest. verdünnt

b) Versuchsdurchführung:

10 ml 1 : 10 Na-Zitratblut (3,8%), Entnahme in Linsal-spritzen, werden zur Spontansedimentation in ein Plastikröhrchen gegeben.

Bei geringer Spontansedimentation des Blutes empfiehlt es sich, 1 min bei 1000 Touren zu zentrifugieren. Es hat sich gezeigt, dass die Thrombozyten hierdurch nicht in ihrer Ausbreitung beeinträchtigt werden.

Nach erfolgter Spontansedimentation (1 - 1 1/2 Std.) wird das überstehende plättchenreiche Zitratplasma mit einer 1 ml pipette abgehebert, in ein anderes Röhrchen gegeben und sorgfältig durchmischt. Anschliessend werden zu 0,4 ml des Zitratplasmas 3,6 ml Verdünnungsflüssigkeit (9 Teile physiologischer Kochsalzlösung, 1 Teil einer 3,8 %igen Na-Zitratlösung) gegeben. Dann überschichtet man zwei gereinigte und nummerierte Objektträger aus Plastikmaterial mit je 2 ml dieses verdünnten thrombozytenhaltigen Plasmas. Nach 30 min Inkubation werden die beschichteten Objektträger kräftig in einem Beckerglas mit Kochsalz/Zitratmischung geschwenkt, um Plasmareste, Erythrozyten und Leukozyten abzuspülen. Anschliessend werden die Objektträger 5 min zur Fixation in eine Färbekvette mit 35%igem Formol eingelegt und vorsichtig in einem Beckerglas mit Leitungswasser abgespült. Dann werden sie zwecks Oxydation zur besseren Farbaufnahme für 5 min in eine

1/10 n KNO_3 -Lösung getaucht. Nach erneutem Spülen in einem Becherglas mit Leitungswasser werden die Präparate 60 min in 1 : 10 verdünnter Giemsa-Lösung gefärbt, abschliessend mit Leitungswasser abgespült und an der Luft getrocknet. Gegenüber Abwischen und Berühren sind sie sehr empfindlich, sonst aber unbegrenzt haltbar.

Die Herstellung der Ausbreitungspräparate zeigt Abb.1.

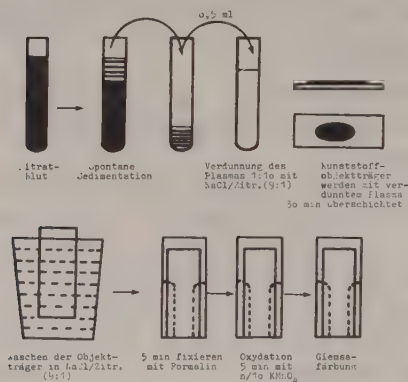


Abb.1 : Technik des Thrombozyten-Ausbreitungs-Testes.

(nach BREDDIN, 1968 (3))

Es werden jeweils 1000 Plättchen ausgezählt und den einzelnen Gruppen (s.S.7) zugeordnet. Die Differenzierung erfolgt bei 240-facher Vergrösserung mit Hilfe eines Zähl-
okulars, das mit einer Neubauer-Zählkammer geeicht wird. Bei der Auszählung wird das Präparat zäun-
erförmig unter dem Mikroskop verschoben. Die Dichte des Präparats wird bei der Beurteilung nicht berücksichtigt, da sie in erster

Linie von der Anzahl der Plättchen im untersuchten Plasma und der Plättchenadhäsivität abhängt.

c) Fehlerquellen:

1. Fehlerhafte Blutentnahme kann Ausbreitungsstörungen vortäuschen (BREDDIN, 1968 (3)).
2. Untersuchungen haben gezeigt, dass Temperaturen unter 4°C bei den Thrombozyten die Ausbildung von "Kälte-pseudopodien bewirken (MARK, 1964 (17)). Es empfiehlt sich daher, die Untersuchungen bei Zimmertemperatur durchzuführen.
3. Wenn das abgeheberte und das mit NaCl-Zitrat verdünnte plättchenreiche Zitratplasma nicht sorgfältig durchmischt wird, ist die Anzahl der grossen Ausbreitungsformen im Ausbreitungsbild verringert.
4. Wenn die Präparate vor der Fixation nicht ausreichend gespült werden, kann die Beurteilung durch haftengebliebene Erythrozyten, Leukozyten und Plasmareste, die einen körnigen Untergrund bilden, erschwert sein.

d) Hinweise zur Verdünnung:

Plättchenhaltiges Zitratplasma von Personen mit normaler Thrombozytenzahl wird 1 : 20 mit NaCl-Zitrat verdünnt, da sonst wegen zu grosser Dichte der Plättchen die Beurteilung der Präparate erschwert sein kann. Bei stark erhöhter Blatsenkungsgeschwindigkeit empfehlen sich geringere Verdünnungen als 1 : 10 wegen der relativ geringen Plättchenzahl im Plasma. Dasselbe gilt für sehr erniedrigte Thrombozytenzahlen im Blut.

2. Versuchsplan, Versuchspersonen, untersuchte klinische Parameter und verwendete Messgrößen:

Untersucht wurden neunzehn Normalpersonen und einundfünfzig Patienten mit Thrombozytopenie (s. Tab. I und II im Anhang). Die Normalpersonen waren in der Mehrzahl der Fälle zwischen 20 und 30 Jahre alt. Bei vier Patienten konnten die Versuche aus technischen Gründen nicht zu Ende geführt werden (z. B. zu geringe Thrombozytenzahl). Die Auswahl der Patienten erfolgte primär nach dem Kriterium der verminderten Thrombozytenzahl (i.a. unter 100.000 Thrombozyten pro mm³ Blut). Ausser dem Alter und Geschlecht der untersuchten Patienten wurden zur Auswertung der Untersuchungsergebnisse die Parameter: Diagnose, Thrombozytenzahl, klinischer und szintigraphischer Milzbefund, Befund des Sternogrammas und Ergebnis der Behandlung mitherangezogen. Es wurde berücksichtigt, ob die Patienten mit Steroiden, Zytostatika oder kombiniert mit Steroiden und mit Zytostatika behandelt waren. Darüber hinaus wurden die einzelnen Erkrankungen nach klinisch-systematischen Gesichtspunkten zu Krankheitsgruppen zusammengefasst:

a) Lebererkrankungen (12):

- Akute Hepatitis mit Splenomegalie (1)
- Lebertumor (1)
- Leberparenchymschaden (1)
- Fettzirrhose (1)
- Leberzirrhose (7)

b) Myeloproliferative Erkrankungen (9):

- Myeloproliferatives Syndrom (1)
- Chronisch myeloische Leukämie (1)
- Akute Myeloblasten-Leukämie (2)
- Akute Lymphoblasten-Leukämie (2)
- Akute Monozyten-Leukämie (2)
- Akute Promyelozyten-Leukämie (1)

c) Tumoren und Systemhyperplasien des lymphat. Systems (11)

- Chronische lymphatische Leukämie (6)
- Lymphosarkom (4)
- Grossfollikuläres Lymphoblastom (1)

- d) Tumoren u. Systemhyperplasien d. retikulohist. Systems (3):
 - Retikulosarkom (2)
 - Plasmozytom (1)
- e) Nierenerkrankungen (3):
 - Pyelonephritis (1)
 - Chronische Glomerulonephritis (1)
 - Urämie unbekannter Genese (1)
- f) Bösartige Tumoren (4):
 - Malignom (1)
 - Seminom (1)
 - Pharynxkarzinom (1)
 - Bronchialkarzinom (1)
- g) Sonstige Erkrankungen (5):
 - Erythrämie (1)
 - Chronisch hyporegeneratorische Anämie (1)
 - Hämolytische Anämie (1)
 - Verdacht auf M. Werlhof (1)
 - Diabetes mellitus (1)

Für morphologische und enzymatische Untersuchungen wurde dasselbe Blut verwandt und sofort im Anschluss an die Blutentnahme untersucht. Es wurden jeweils Doppelpräparate angefertigt und ausdifferenziert. In einem Fall war die nach Spontansedimentation abgeheberte Plasmamenge zu gering, um einen zweiten Objektträger zu beschichten. Dies wurde bei den anschliessend durchgeführten statistischen Berechnungen berücksichtigt. Die jeweiligen Auszählergebnisse von Normalpersonen und Patienten finden sich in Tabelle III im Anhang. Bei der Beurteilung der Ausbreitungspräparate wurden die beobachteten Thrombozytenformen nach folgenden Kriterien in Gruppen eingeteilt (BREDDIN, 1968 (3)):

- I Riesenformen mit einer Fläche von mehr als $200\mu^2$.
- II Grosse Ausbreitungsformen, die in mindestens einer Dimension einen grösseren Durchmesser als 10μ aufweisen.
- III Kleine Ausbreitungsformen mit einem Durchmesser von weniger als 10μ .

IV Unvollständig ausgebreitete Thrombozyten, sog. "Übergangsformen", bei denen zwischen Pseudopodien wenig Hyalomer ausgebreitet ist.

V Spinnenformen, nichtausgebreitete Thrombozyten mit einem oder mehreren meist kurzen und relativ dicken, selten fadenförmigen Fortsätzen. Unter pathologischen Bedingungen, so bei Thrombasthenie, aber auch unter experimentellen Bedingungen z.B. unter der Einwirkung der verschiedensten Ausbreitungshemmer, können sich sehr lange fadenförmige Fortsätze ausbilden.

VI Rundformen - nicht ausgebreitete Plättchen ohne Fortsätze. Sie finden sich praktisch nie in normalen Präparaten, sondern nur unter pathologischen Bedingungen.

Eine schematische Darstellung der einzelnen Thrombozytenformen zeigt Abb.2.

Riesenform



Grosse Ausbreitungsform



Kleine Ausbreitungsform



"Übergangsform"



Spinnenform



Rundform



Abb.2 : Schematische Darstellung der Thrombozytenformen
(nach BREDDIN und BURCK, 1963 (4)).

Riesen- und grosse Formen und Übergangs- und Spinnenformen wurden zu jeweils einer Gruppe zusammengefasst, da sich auf Grund der Untersuchungsergebnisse gezeigt hat, dass Veränderungen im Ausbreitungsbild in diesen beiden Gruppen gleiche Tendenz zeigen.

Die Auszählergebnisse beider Präparate wurden gemittelt. Für alle Gruppen wurden Mittelwert und Streuung berechnet. Mit Hilfe dieser Grössen wurden Kriterien für die Beurteilung von Patientenpräparaten festgesetzt. Eine Plättchenverteilung wurde als Linksverschiebung definiert, wenn sie in Gruppe I+II den Streuungsbereich wesentlich (BREDDIN, 1968 (3)) überschritt und in Gruppe IV+V unterhalb des Streuungsbereiches lag. Das Urteil Rechtsverschiebung bzw. Ausbreitungshemmung wurde beim Überschreiten des Streuungsbereiches in Gruppe IV+V und unauffälligem Verhalten in Gruppe I+II vergeben. In Grenzfällen wurde die Gruppe III zur Beurteilung mitherangezogen.

Beispiele für das Ausbreitungsbild bei normaler Thrombozytenausbreitung, bei Linksverschiebung und bei Ausbreitungshemmung zeigen die Abbildungen 3 und 4.

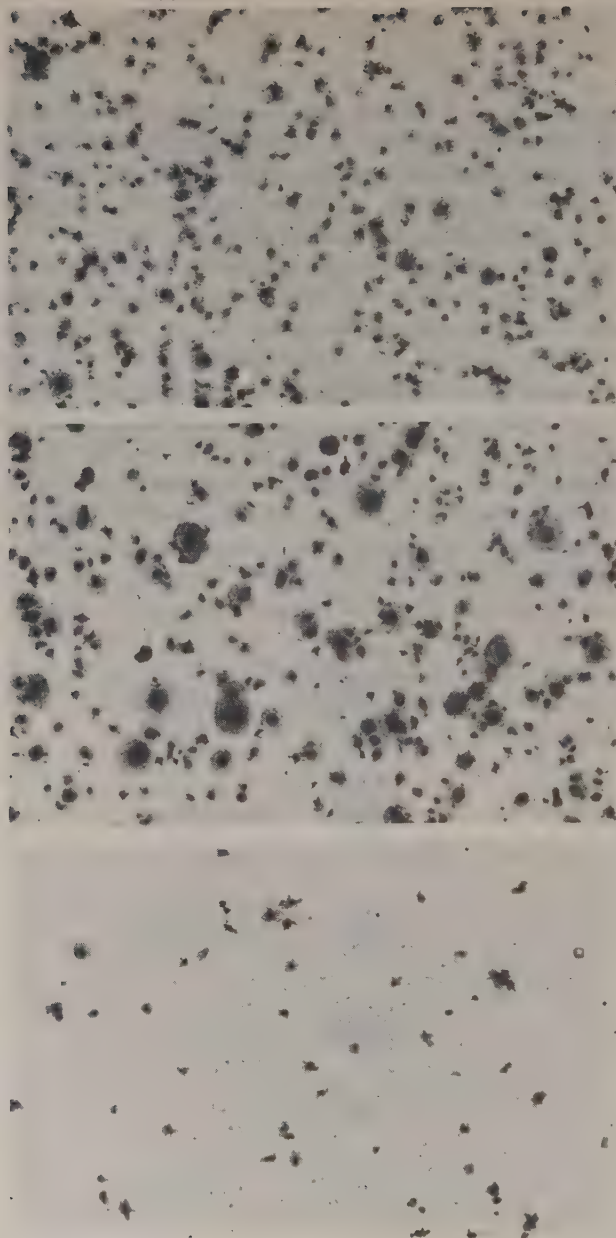


Abb. 3: Ausbreitungsbilder. Normale Ausbreitung (oben), Linksverschiebung (Mitte), Ausbreitungsaenderung (unten). Vergr. 250 fach.

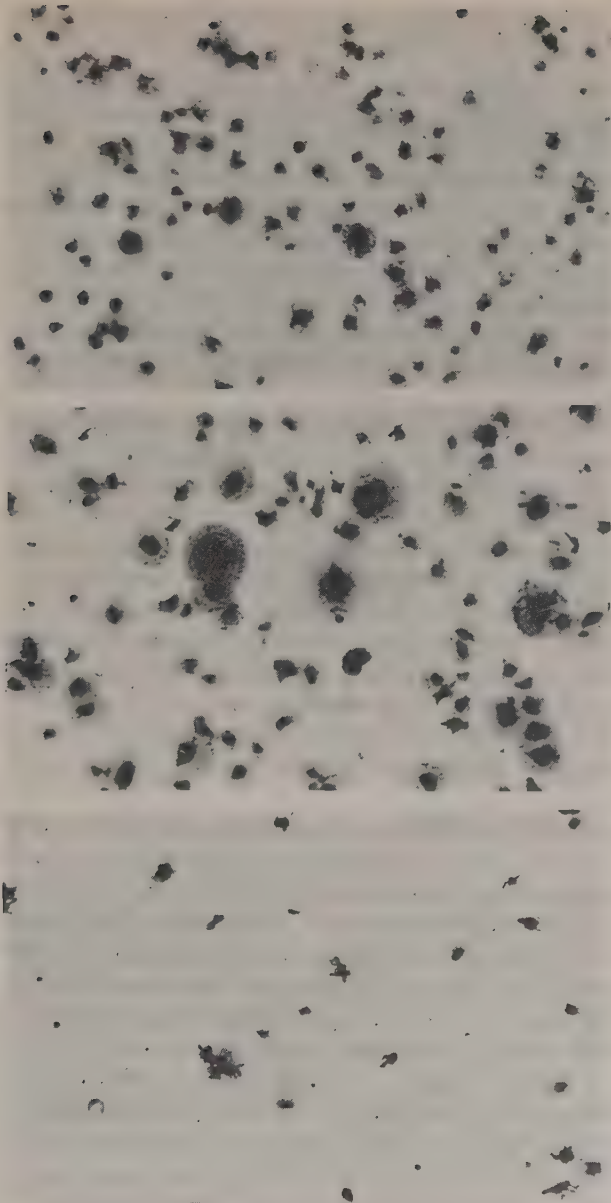


Abb. 4 : Ausbreitungsbilder. Normale Ausbreitung (oben), Linksverschiebung (Mitte), Ausbreitungshemmung (unten).
Vergr. 400 fach.

3. Statistische Untersuchungen:

- a) Zur Prüfung auf Zuverlässigkeit der Untersuchungsmethode wurde 1) die einfache Varianzanalyse (KOLLER, 1969 (13)) gerechnet, bei der geprüft wurde, ob die Varianz zwischen den Personen grösser ist als die Reststreuung, die sich wiederum aus der Streuung zwischen erstem und zweitem Häufigkeitswert jeder Person und einer nicht definierten Restvarianz zusammensetzt; 2) die Produkt-Moment-Korrelation (KOLLER, 1969 (13)) zwischen dem Erst- und Zweitwert im Sinne einer Test- α test-Korrelation (LIEBERT, 1967 (15)). Beide Verfahren wurden für Gesunde und Kranke getrennt durchgeführt.
- b) Die Frage der Trennfähigkeit des gesamten Thrombozytenausbreitungsbildes zwischen Gesunden und Kranken wurde mit Hilfe der multivariaten Varianzanalyse (ANDERSON, 1958 (1)) geprüft, bei der eine kombinierte Auswertung mehrerer Grössen zugleich erfolgt, die nach ihrer wechselseitigen Korrelation so gewichtet werden, dass eine optimale Trennung zwischen den Personengruppen resultiert. Getestet wird, wie bei der einfachen Varianzanalyse, ein Mittelwertsunterschied durch den Vergleich der Streuung zwischen den Personengruppen mit der Streuung innerhalb der Personengruppen. Die Prüfung auf Signifikanz erfolgt in dem hier verwendeten Programm an Hand von zwei Testgrössen: χ^2 , F. Dieses Verfahren wurde einmal für die Thrombozytenstadien I, II, IV und V angewandt und dann kombiniert für histologische und Enzymwerte. Bei den Thrombozytenformen musste jeweils ein Stadium (man wählte Gruppe III) eliminiert werden, da es sich bei den fünf Grössen um Relativwerte handelt, die sich auf 1000 ergänzen, so dass jeweils die fünfte Grösse aus der Summe der vier übrigen berechnet werden kann. Damit wäre die Bedingung der Unabhängig-

keit der Einzelgrössen nicht mehr gegeben, die Voraussetzung dieses Auswertungsverfahrens ist. Das Verfahren erlaubt nur eine globale Aussage über die Trennfähigkeit aller Grössen gemeinsam, ohne dass die Frage beantwortet werden kann, ob auch die Messgrössen getrennt zur Differenzierung zwischen Gesunden und Kranken geeignet sind.

- c) Mit einer Reihe von Verfahren, deren Prinzip darauf beruht, die beobachteten Streuungsunterschiede zwischen Gesunden und Patienten auf Signifikanz zu testen, wurde weiter geprüft, ob jedes Thrombozytenstadium für sich zur Differenzierung zwischen Kranken und Gesunden geeignet ist.

Mit dem F-Test (MCULLER, 1969 (13)) wurde zunächst geprüft, ob sich die einfache Standardabweichung der Patienten signifikant von der der Gesunden unterscheidet. Um den gefundenen Unterschied näher zu lokalisieren, wurden alle ausgezählten Thrombozytenformen nach der Häufigkeitsverteilung im Gesamtkollektiv in drei oder vier Klassen unterteilt, und die Häufigkeit der Fälle unter den Kranken und Gesunden in jeder Klasse ausgezählt. Mit dem χ^2 -Test (MCULLER, 1969 (13)) wurde auf signifikante Häufigkeitsunterschiede geprüft.

Um die Abweichungen der Patienten in beiden Extremen zusammenzufassen und zugleich die Ergebnisse vergleichbar graphisch veranschaulichen zu können, wurden die ausgezählten Häufigkeiten der einzelnen Gruppen jeder Person durch Division durch die jeweilige Standardabweichung des Gesamtkollektivs standardisiert. Die Absolutwerte der so gewonnenen z-Werte wurden zu Klassen von je einer Standardeinheit zusammengefasst und durch Häufigkeitsvergleich bei Kranken und Gesunden einander gegenübergestellt. Ein Signifikanztest erübrigte sich wegen der Eindeutigkeit der Ergebnisse.

Um auszuschliessen, dass die gefundenen Gruppenunterschiede zwischen Gesunden und Patienten durch die unter-

schiedliche Alters- und Geschlechtsverteilung bedingt waren, wurden t-tests für unverbundene Stichproben (KOLLER, 1969 (13)) gerechnet:

1. zwischen Männern und Frauen innerhalb jeder Versuchsgruppe,
 2. zwischen den Personen unter 30 Jahren bei Patienten und Gesunden,
 3. zwischen den über und unter 60 jährigen Patienten.
- d) Mit Hilfe der multivariaten Varianzanalyse wurde versucht, eventuelle Unterschiede zwischen vier Krankheitsgruppen auf Signifikanz zu testen, wobei hier ein signifikanter Unterschied zwischen den vier ermittelten Gruppenmittelwerten noch keine Aussage darüber zulässt, welche Gruppenpaare sich signifikant unterscheiden, sondern nur andeutet, dass Gruppenunterschiede vorhanden sind. Bei Signifikanz der Ergebnisse muss dann ein Test zur Lokalisation der Mittelwertsdifferenzen angeschlossen werden.
- Die Häufigkeitsverteilung der vergebenen Urteile in Bezug auf die verschiedenen Merkmale wurde durch Kontingenztafeln (KOLLER, 1969 (13)) demonstriert und mit sich daran anschliessenden χ^2 -Tests auf Signifikanz der Unterschiede geprüft.
- e) Um den Zusammenhang zwischen der biochemischen und histologischen Untersuchungsmethode zu prüfen, wurde für jede Personen-Gruppe getrennt die Produkt-Moment-Korrelation (KOLLER, 1969 (13)) zwischen den aus der ersten und zweiten Messung bzw. Zählung gemittelten Werten der vier Enzymgrössen und der fünf Thrombozytenstadien und der beiden Summen der Stadien I+II und IV+V berechnet. Zugleich wurden die Stadienhäufigkeiten untereinander innerhalb der beiden Kollektive korreliert. Da es sich bei den histologisch ermittelten Werten nicht um Messwerte, sondern um Häufigkeiten handelt, deren Relationen die Höhe des Koeffizienten beeinflusst, wurden die jeweiligen Erwartungswerte (KOLLER, 1969 (13)) berechnet und mit den beobachteten Koeffizienten verglichen.

Im Hinblick auf den Methodenvergleich wurden über diese kombinierte Auswertung hinaus auch alle Verfahren für beide Methoden getrennt gerechnet, so dass hierdurch weitere Vergleichsmöglichkeiten gegeben wurden.

Bei allen statistischen Prüfverfahren wurde ein Ergebnis als statistisch signifikant angesehen, wenn die betreffende Prüfgrösse den bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ aufgetabellierten Wert erreichte oder überschritt.

Im Text und im Tabellenanhang wurden die Signifikanzbereiche statistischer Prüfgrössen wie folgt gekennzeichnet:

z.B. : $r = \underline{0, \dots}$	bedeutet	$p \leq 0,05$
$r = \underline{\underline{0, \dots}}$	bedeutet	$p \leq 0,01$
$r = 0, \dots$	bedeutet	$p > 0,05$ (keine Signifikanz)

III. Ergebnisse:

1. Zuverlässigkeit der Untersuchungsmethode.

Um zu prüfen, ob der Thrombozyten-Ausbreitungs-Test als zuverlässige Untersuchungsmethode angesehen werden kann, wurde die einfache Varianzanalyse und die Produkt-Moment-Korrelation zwischen Erst- und Zweitwert der Auszählung gerechnet. Aus der einfachen Varianzanalyse (s.Tab.IV im Anhang) ergibt sich, dass die Streuung zwischen den Personen grösser ist als die Reststreuung, d.h., der Messfehler ist geringer als die mit der Untersuchungsmethode erfassten interindividuellen Unterschiede. Die Produkt-Moment-Korrelation zwischen Erst- und Zweitwert zeigt ebenfalls signifikante Beziehungen zwischen beiden Auszählungen: Patienten ($n=47$):

$r_I = 0,924$, $r_{II} = 0,971$, $r_{III} = 0,959$, $r_{IV} = 0,910$, $r_V = 0,944$ und
 $r_I = 0,592$, $r_{II} = 0,708$, $r_{III} = 0,603$, $r_{IV} = 0,651$, $r_V = 0,350$ für

Normalpersonen ($n=19$). Bei Normalpersonen ergibt sich für Gruppe V keine signifikante Korrelation zwischen Erst- und Zweitwert. Allerdings ergibt sich für diesen Fall bei der Varianzanalyse ein F-Wert, der knapp unter dem 5%-Niveau liegt ($F_V = 2,13$; $F_{0,05;18;19} = 2,18$). Aus Abb.5

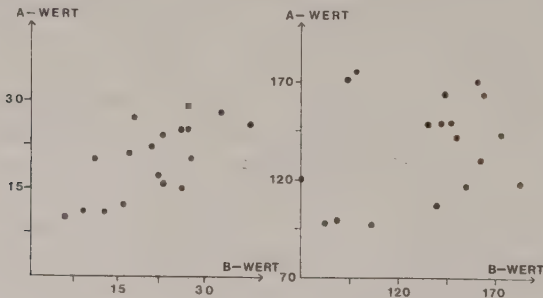


Abb.5 : Korrelationsdiagramm für die Beziehungen zwischen Erst- und Zweitzählungen der Gruppen II und V (in %) bei Normalpersonen, s.Text.

ersieht man bei einem Vergleich von Gruppe II und V, dass die niedrige Korrelation zwischen Erst- und Zweitwert in Gruppe V durch sog. "Ausreisser", die sich bei der niedrigen Fallzahl besonders störend auswirken, bedingt sein dürfte.

2. Definition der Normalbereiche:

Bei der Differenzierung der Präparate von neunzehn Normalpersonen ergaben sich für die einzelnen Gruppen folgende Mittelwerte und Streuungen, berechnet aus den aus Erst- und Zweitzählung gemittelten Werten, die den von BREDDIN, 1968 (3) an hundert Normalpersonen gewonnenen Werten gegenübergestellt werden.

<u>Gruppen</u>	<u>n.BREDDIN</u>	<u>eigene Werte</u>
I	2,56 ± 20,57 ^x	2,3 ± 2,0
II	32,35 ±	20,3 ± 6,8
III	551,65 ± 113,57	620,7 ± 50,2
IV	191,59 ± 72,10	227,5 ± 29,7
V	218,70 ± 92,40 ^x	132,4 ± 26,1
VI	3,20 ±	0,0

Tab.1 : Gegenüberstellung von Mittelwerten und einfachen Standardabweichungen in den einzelnen Gruppen (in %) bei Normalpersonen.

^x Für die Gruppen Ia.II und Vu.VI wurden jeweils gemeinsame Standardabweichungen angegeben.

Die Gegenüberstellung zeigt, dass die Werte im wesentlichen übereinstimmen.

3. Kriterien zur Unterscheidung von Normalpersonen und Patienten.

Vergleicht man bei Normalpersonen und Patienten die Beziehungen der einzelnen Gruppen der Thrombozytenstadien miteinander (s.Tab.V im Anhang), so fällt auf, dass bei Patienten die Gruppen I und II nicht mit der Gruppe III der Ausbreitungsformen korrelieren. Das dürfte darin begründet sein, dass Unterschiede zwischen den Patienten vor allem in einer Veränderung der Plättchenhäufigkeit in den Gruppen I und II

und IV und V zum Ausdruck kommen, während Gruppe III, isoliert betrachtet, im allgemeinen wenig über eine Veränderung im Thrombozytenausbreitungsbild aussagt. Bei Normalpersonen korrelieren die ersten beiden Gruppen nicht mit den drei letzten Gruppen der Thrombozytenformen. Dies ist durch die Tatsache zu erklären, dass die letzten drei Gruppen über 95% des Gesamtzählkollektivs ausmachen. Im Unterschied zu den Patienten korrelieren bei Normalpersonen auch die Gruppen IV und V nicht miteinander, weil beide Gruppen bei relativ grösseren individuellen Schwankungen einen kleineren Mittelwert haben.

Um auszuschliessen, dass die Beziehungen zwischen den einzelnen Gruppen durch ihre rechnerische prozentische Verknüpfung bedingt sind, wurden die Erwartungswerte berechnet (s.Tab.V im Anhang). In den Beziehungen zwischen den einzelnen Thrombozytenstadien werden die erwarteten Korrelationen jeweils bei Beziehungen zwischen Gruppe I und II sowie IV und V überschritten. Im Unterschied hierzu wird für Patienten deutlich, dass über der Erwartung liegende Korrelationen auch zwischen den ersten und letzten beiden Gruppen bestehen und mit der Gruppe III. Das heisst, dass sich im Patientenkollektiv Verschiebungen innerhalb der Plättchenhäufigkeitsverteilung ereignen, bei denen ein Verlust von Gruppe I+II zugunsten Gruppe IV+V geht und umgekehrt, und dass auch Gruppe III an diesen Verschiebungen beteiligt ist. Das wird durch die Gegenüberstellung von Mittelwerten und Streuungen bei Normalpersonen und Patienten bestätigt (Tab.2).

Gruppen	Normalpersonen	Patienten
I	2,9 ± 2,0	9,1 ± 13,3
II	20,3 ± 6,8	28,4 ± 31,8
III	620,7 ± 50,0	601,4 ± 111,0
IV	227,5 ± 29,7	240,9 ± 67,2
V	132,4 ± 26,1	118,1 ± 70,8
I+II	23,7 ± 8,0	37,4 ± 43,8
IV+V	359,8 ± 46,5	359,0 ± 121,0

Tab.2 : Gegenüberstellung von Mittelwerten und einfachen Standardabweichungen in den einzelnen Gruppen (in %) für Normalpersonen und Patienten.

Es fällt auf, dass die Standardabweichungen bei den Patienten wesentlich grösser sind. Mittelwertsunterschiede zeigen sich in Gruppe I und II. Dies verdeutlicht auch Abb.6 .

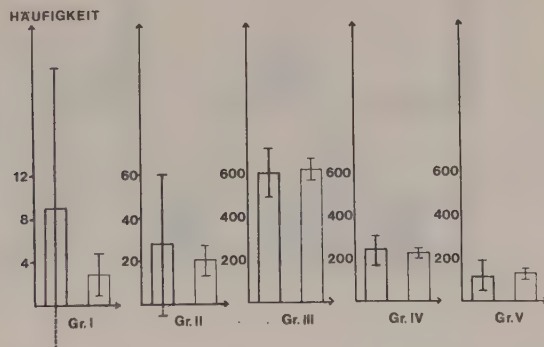


Abb.6 : Gegenüberstellung von Mittelwerten und einfachen Standardabweichungen der einzelnen Thrombozytenformen (in %) bei Gesunden (r.) und Kranken (l.).

Die Signifikanz des Streuungsunterschiedes zwischen beiden Kollektiven konnte an Hand mehrerer Verfahren nachgewiesen werden.

Der F-Test zum Vergleich der Streuungsquadrate von Normalpersonen und Patienten zeigt signifikante Unterschiede der Varianzen: $F_I = 42,33$, $F_{II} = 22,94$, $F_{III} = 4,88$, $F_{IV} = 5,12$, $F_V = 7,34$.

Alle ausgezählten Häufigkeiten der Gruppen I, II, III, IV, V, I+II und IV+V wurden nach ihrer Häufigkeitsverteilung im Gesamtkollektiv in mehrere Stadienhäufigkeitsklassen unterteilt und die Häufigkeiten der Kranken und Gesunden in jeder Klasse ausgezählt (Abb.7). Der χ^2 -Test ergab signifikante Häufigkeitsunterschiede zwischen den beiden Kollektiven (s.Tab.VI im Anhang) in den Gruppen I+II, II und V. Es zeigt sich, dass bei Normalpersonen in Häufigkeitsklassen von Thrombozytenformen, die etwa

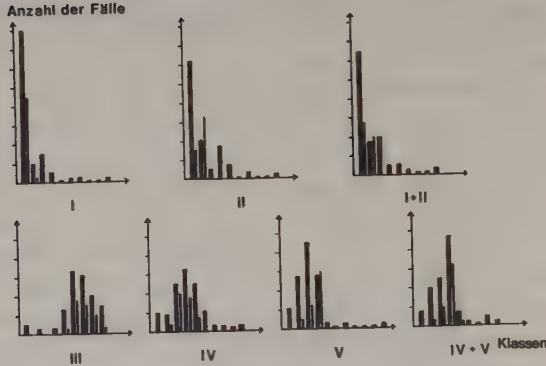


Abb. 7 : Häufigkeitsverteilung (1 Einheit = 4 Fälle; y-Achse) in Stadienhäufigkeitsklassen (in %) von jeweils: 7 (Gr.I, 0-69), 16 (Gr.II, 0-159), 60 (Gr.III, 240-779), 40 (Gr.IV, 100-499), 45 (Gr.V, 0-449), 25 (Gr. I+II, 0-224) und 75 (Gr.IV+V, 125-799) für Gesunde (schmale-) und Kranke (breite Säulen).

im Bereich der einfachen Standardabweichung liegen, erwartete Häufigkeiten durch beobachtete übertroffen werden, während sie in Klassen ausserhalb des Streubereiches unterschritten werden. Bei Patienten liegen die Verhältnisse umgekehrt. Das heisst, dass die Streuung der Patienten wiederum erheblich grösser ist als die der Normalpersonen.

Die ausgezählten Thrombozytenwerte wurden zu z-Werten standardisiert und durch Häufigkeitsvergleich (Abb.8) zwischen Patienten und Gesunden einander gegenübergestellt. Zusätzlich wurden die Mittelwerte und Streuungen der z-Werte beider Kollektive miteinander verglichen (Abb.9). Die Eindeutigkeit der Ergebnisse macht einen Signifikanztest überflüssig.

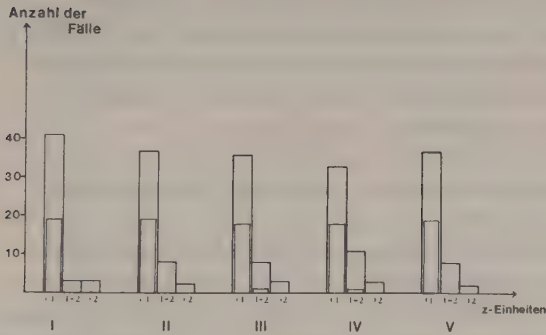


Abb.8 : Häufigkeitsverteilung der Normalpersonen (innere Säulen) und Patienten, die < 1 , $1-2$ und > 2 Standard-einheiten vom Mittelwert entfernt liegen.

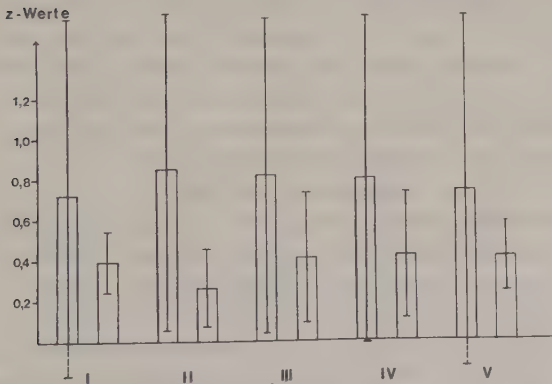


Abb.9 : Gegenüberstellung der Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen der z-Werte bei Normalpersonen und Patienten (jeweils links).

Die multivariate Varianzanalyse (s.Tab.VII im Anhang) konnte zur Trennung von Normalpersonen und Patienten nicht beitragen, allerdings zeigten die gleichzeitig mit diesem Programm ausgedruckten einfachen Varianzanalysen einen signifikanten Mittelwertsunterschied in Gruppe I zwischen beiden Kollektiven (s.auch Abb.6, S.19). Fasst man die Ergebnisse der im Hinblick auf eine mögliche Trennung von Normalpersonen und Patienten angewendeten statistischen Verfahren zusammen, so ergibt sich, dass sich Normalpersonen von Patienten vor allem hinsichtlich ihrer Streuungen unterscheiden. Um die gefundenen Unterschiede zwischen beiden Kollektiven näher zu lokalisieren, wurde die Beziehung zwischen bestimmten klinischen Parametern und der Thrombozytenausbreitung untersucht.

4. Beziehung zwischen bestimmten klinischen Parametern und Thrombozytenausbreitung.

Ein Alterseinfluss konnte mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben durch Prüfung der Mittelwertsunterschiede a) zwischen 20-30 jährigen beider Kollektive ($t_I = 1,89$, $t_{II} = 1,56$, $t_{III} = 0,59$, $t_{IV} = 0,45$, $t_V = 2,29$) und b) zwischen den über und unter 60 jährigen Patienten ($t_I = 0,30$, $t_{II} = 0,08$, $t_{III} = 1,62$, $t_{IV} = 1,76$, $t_V = 1,05$) ausgeschlossen werden. Der t-Test für 20-30 jährige ergab für Gruppe V einen signifikanten Unterschied. Da sich aber bei den übrigen Gruppen keine Signifikanz zeigte und im Patientenkollektiv nur vier Fälle dieser Altersklasse angehören gegenüber siebzehn bei den Normalpersonen, ist die Aussagekraft gering.

Ein Geschlechtseinfluss konnte durch Prüfung der Mittelwertsunterschiede zwischen Männern und Frauen innerhalb beider Kollektive (Normalpersonen($n=19$) : $t_I = 0,68$, $t_{II} = 0,93$, $t_{III} = 1,18$, $t_{IV} = -1,10$, $t_V = 0,73$; Patienten($n=47$) : $t_I = 1,05$, $t_{II} = 0,78$, $t_{III} = 0,94$, $t_{IV} = 1,78$, $t_V = 0,47$) ausgeschlossen werden. Ebenso konnte ein Einfluss des Verdünnungsgrades des Zitratplasmas (Abb.10 und 11) bei der Herstellung der Ausbreitungspräparate (s.S.3) auf das Thrombozytenausbreitungsbild für Patienten ausgeschlossen werden. Die Verteilung der Ausbreitungsbilder wird nicht durch den Verdünnungsgrad beeinflusst.

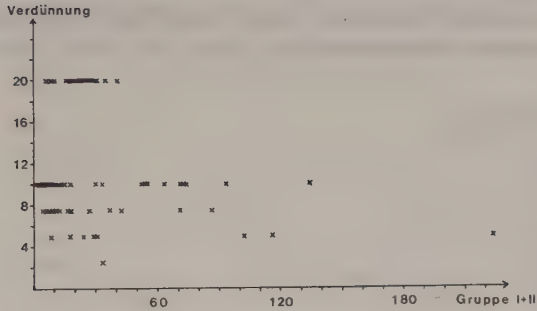


Abb.10 : Diagramm für die Beziehung zwischen Verdünnungsgrad (1:x) und Häufigkeit der Thrombozytenformen (in %) in Gruppe I+II bei Normalpersonen (1:20) und Patienten (1: 10; 7,5; 5; 2,5).

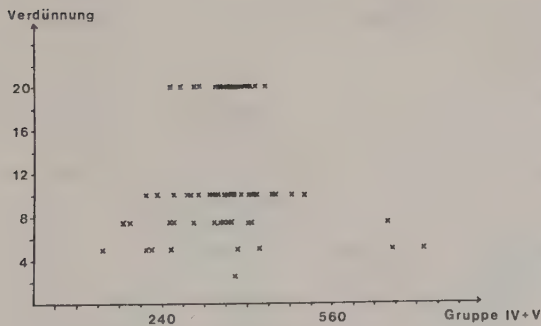


Abb.11 : s.Legende Abb.10. Beziehung zwischen Verdünnungsgrad und Häufigkeit der Thrombozytenformen Gr.IV+V.

Es ergibt sich eine signifikant negative Beziehung zwischen Thrombozytenzahl im Blut respektive im thrombozytenreichen Plasma (EILERS, 1971 (9)) und Häufigkeit der Thrombozytenformen Gruppe I+II (Abb.12 und 13), was als Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Thrombozytenproduktionsrate angesehen werden kann.

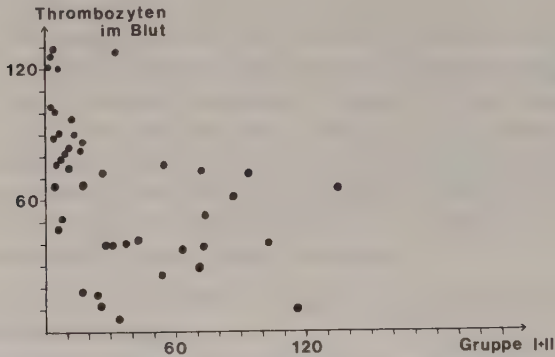


Abb.12 : Beziehung zwischen Thrombozytenzahl im Blut (in $1000/\text{mm}^3$) und Häufigkeit der Thrombozytenformen in Gr.I+II (in%) bei Patienten ($n=43$, $r=-0,497$).

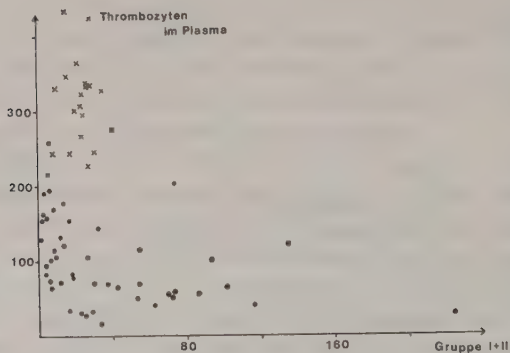


Abb.13 : Beziehung zw. Thrombozytenzahl im thrombozytenreichen Plasma (in $1000/\text{mm}^3$) und Gr.I+II (in%) bei Gesunden ($\times$, $n=19$, $r=-0,060$) u. Kranken ($\bullet$, $n=47$, $r=-0,407$).

An Hand von Korrelationsdiagrammen wurde die Beziehung zwischen Milzgrösse und Thrombozytenausbreitung untersucht (EILERS, 1971 (9)). Ein Zusammenhang zwischen beiden Grössen lässt sich nicht nachweisen. (Abb.14 und 15).

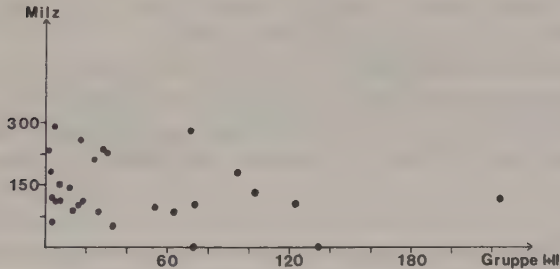


Abb.14 : Beziehung zwischen Milzgrösse (in cm^2) und Häufigkeiten der Thrombozytenformen in Gruppe I+II (in %) bei Patienten ($n=27$, $r=-0,303$).

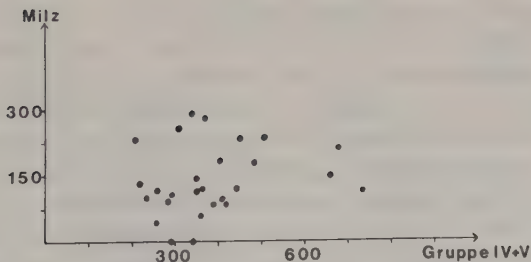


Abb.15 : Beziehung zwischen Milzgrösse und Gr.IV+V bei Patienten ($n=27$, $r=+0,274$).

Mit Kontingenztafeln (s.Tab.IX im Anhang) wurde die Verteilung rechtsverschobener, linksverschobener und normaler Ausbreitungsbilder innerhalb bestimmter Klassen von Parametern wie Sternogramm, Milzgrösse, Behandlung und Behandlungserfolg sowie Diagnose demonstriert. Die Prüfung auf Signifikanz mit dem χ^2 -Test war in allen Fällen ergebnislos, so dass sich hier keine Beziehungen erkennen lassen, zumal eine Deutung durch niedrige Fallzahlen erschwert wird.

Bei zwölf untersuchten Fällen von Lebererkrankungen war das Thrombozytenausbreitungsbild in neun Fällen unauffällig, in drei Fällen zeigten sich vermehrt Riesen- und grosse Ausbreitungsformen. Bei myeloproliferativen Erkrankungen erwies sich das Ausbreitungsbild in fünf Fällen als unauffällig, in zwei Fällen war die Ausbreitung im Sinne einer Linksverschiebung erhöht, in einem Fall zeigten sich vermehrt Übergangsformen und Spinnenformen, und in einem Fall waren die kleinen Ausbreitungsformen vermindert, während die Anzahl der übrigen Thrombozytenformen erhöht war. Bei Erkrankungen des lymphatischen Systems fand sich in sieben Fällen eine normale Plättchenverteilung. In jeweils zwei Fällen war das Ausbreitungsbild links- bzw. rechtsverschoben. Bei Nierenerkrankungen und bösartigen Tumoren erwies sich das Ausbreitungsbild in allen untersuchten Fällen als unauffällig.

Mit Hilfe der multivariaten Varianzanalyse, die allerdings nur eine globale Aussage über die Trennfähigkeit mehrerer Grössen gemeinsam macht, wurde versucht, eventuelle Unterschiede zwischen Lebererkrankungen, Erkrankungen des myeloproliferativen Systems und Tumoren und Systemhyperplasien des lymphatischen und retikulohistiozytären Systems auf Signifikanz zu testen. Bei kombinierter Anwendung des Verfahrens (s.Tab.VIII im Anhang) für die morphologische und enzymatische Untersuchungsmethode ergeben sich keine Anhaltspunkte für Unterschiede der Untersuchungsergebnisse bei den verschiedenen Krankheitsgruppen, allerdings zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei getrennter Anwendung für die morphologische Untersuchungsmethode. Abb.16 zeigt, dass die Mittelwerte der Gruppen I und II der Thrombozytenformen bei myeloproliferativen Erkrankungen höher liegen als bei den anderen Krankheitsgruppen. Das weist

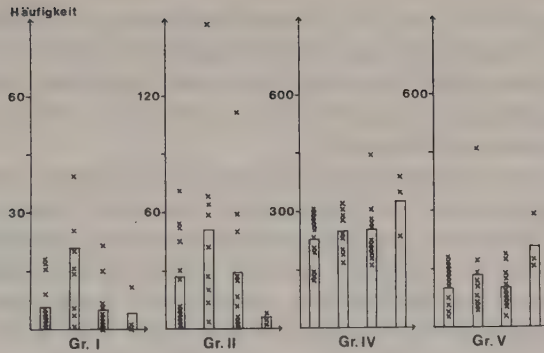


Abb. 16 : Mittelwerte mit Verteilung der Einzelfälle für die Thrombozytenformen Gr. I, II, IV, V (in %) bei (jeweils von links nach rechts) Leber-, myeloproliferativen Erkrankungen und Tumoren und Systemhyperplasien des lymphat. u. des retikulohist. Systems.

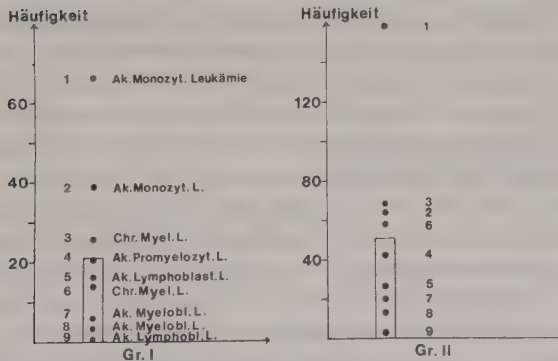


Abb. 17 : Mittelwerte mit Verteilung der Einzelfälle in Gr. I und II bei myeloproliferativen Erkrankungen.

darauf hin, dass bei diesen Erkrankungen in höherem Masse die Möglichkeit zur Ausbildung von Linksverschiebungen besteht. Innerhalb der Gruppe der Myeloproliferativen Erkrankungen findet sich keine bevorzugte Verteilung (Abb.17) bestimmter Leukosen.

Bei der Untersuchung der Beziehung zwischen Thrombozytenausbreitungen und bestimmten Parametern liess sich ein Einfluss von Alter, Geschlecht und Verdünnungsgrad ausschliessen. Auch mit anderen Merkmalen wie Diagnose, Milzbefund, Sternogramm u.a. konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Es ergibt sich keine Möglichkeit, an Hand der untersuchten Parameter das Unterscheidungskriterium zwischen beiden Kollektiven, nämlich die unterschiedliche Verteilung der Häufigkeiten in den einzelnen Thrombozytenausbreitungsformen, näher zu bestimmen.

5. Methodenvergleich mit der intrathrombozytären Enzymaktivitätsbestimmung mit dem Plasmasubstraktionsverfahren nach CHLER, 1969 (20) (EILERS, 1971 (9)).

Die Produkt-Moment-Korrelation (s.Tab.X im Anhang) gibt für Normalpersonen keinen Hinweis auf Zusammenhänge zwischen Enzymaktivitätsbestimmung und Thrombozyten-Ausbreitungs-Test. Im Gegensatz hierzu zeigen sich bei Patienten signifikante Beziehungen zwischen beiden Methoden, besonders beim Vergleich der gemessenen Enzymwerte mit den beiden ersten und letzten Gruppen der Thrombozytenformen. Für Gruppe I+II ergibt sich eine positive, für Gruppe IV+V eine negative Korrelation, d.h., dass eine relative Vermehrung jugendlicher Ausbreitungsformen im Ausbreitungsbild mit erhöhten Enzymaktivitäten einhergeht. Bei relativer Vermehrung von Übergangs- und Spinnenformen sind die gemessenen Enzymaktivitäten erniedrigt. Abb.18 und 19 zeigen, dass die signifikante Korrelation vor allem auf eine Methodenübereinstimmung in den Extrembereichen zurückzuführen ist.

Vergleicht man die Verteilung der Urteilskriterien (rechtsverschoben, linksverschoben, normal) beider Methoden miteinander (Tab.3), so ergibt sich, dass in 20 Fällen bei der Beurteilung

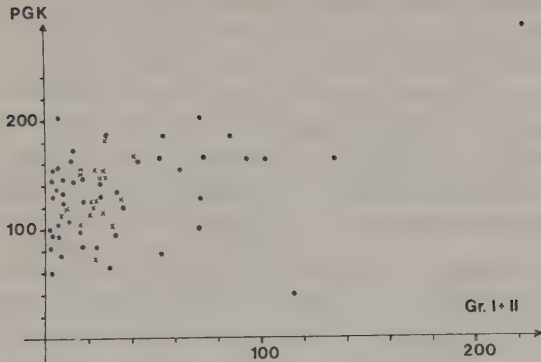


Abb.18 : Korrelationsdiagramm der Beziehung zwischen PGK (I.E./ 10^{11} Thr.) und Gruppe I+II (in %) für Normalpersonen (x, $r=0,180$) und Patienten (•, $r=0,458$) als Beispiel, s.Text.

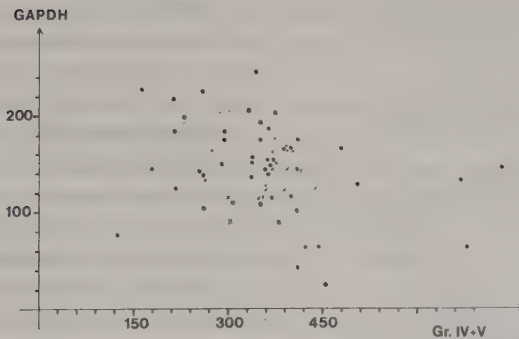


Abb.19 : Korrelationsdiagramm der Beziehung zwischen GAPDH und Gr.IV+V für Normalpersonen (x, $r=-0,176$) und Patienten (•, $r=-0,319$) als Beispiel, s.Text.

der gemessenen Enzymaktivitäten ein Extremurteil vergeben

	R_m	N_m	L_m	zus.
R_e	2	7	1	10
N_e	3	21	3	27
L_e	0	6	4	10
zus.	5	34	8	47

Tab.3 : Methodenvergleich über die Häufigkeitsverteilung der Urteilskriterien. e = Enzymatische, m = Morphologische Untersuchungsmethode.

wurde. In 13 Fällen wurden auffällige Veränderungen im Ausbreitungsbild beobachtet. In einem Fall weichen die Beurteilungen extrem voneinander ab. Beim Vergleich der Urteilskriterien ergeben sich keine eindeutigen Methodenbeziehungen, was möglicherweise durch die Reduktion der Werte auf eine grobe Drei-Punkte-Skala bedingt ist. Abb. 20 vermittelt einen Eindruck vom Ausmass der Methodenübereinstimmung.

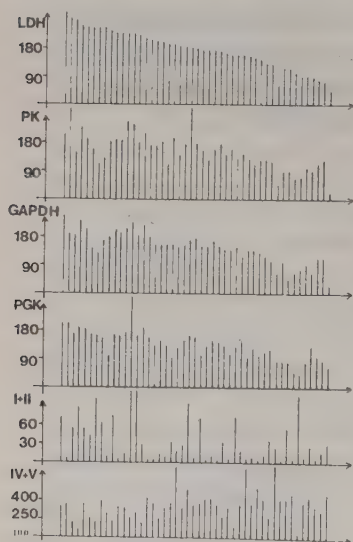


Abb.20 : Beziehung zwischen den Enzymmessungen (in I.E./ 10^{11} Thrombozyt.) und den Plättchenhäufigkeiten (in %) in Gruppe I+II und IV+V in absteigender Folge nach den Werten der Lactatdehydrogenase (LDH) geordnet. - PK = Pyruvatkinase, GAPDH = Glycerinaldehyd-3-Phosphatdehydrogenase, PGK = 3-Phosphoglyceratkinase, I.E. = Internationale Einheiten (mikroMol Substratumsatz/min). (Jede Säule symbolisiert einen Fall.)

Gruppe IV+V zeigt eine zu den Enzymen gegenläufige Tendenz, Gruppe I+II zeigt nur in den Extremen eine gleichgerichtete Tendenz.

IV. Diskussion:

Mit Hilfe der statistischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass der Thrombozyten-Ausbreitungs-Test als zuverlässige und reproduzierbare Untersuchungsmethode angesehen werden kann. Thrombozytenfunktionsstörungen machen sich im Ausbreitungsbild vor allem in einer veränderten Plättchenzahl in den ersten beiden Gruppen der Thrombozytenformen und in Gruppe V bemerkbar. Diese Beobachtungen stimmen mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren überein (BREDDIN, 1968 (3)).

Es konnte ausgeschlossen werden, dass die Thrombozytenausbreitung durch Alter und Geschlecht der untersuchten Personen beeinflusst wird. Im Rahmen dieser Untersuchungen ergab sich kein Hinweis darauf, dass bestimmte Erkrankungen mit charakteristischen Plättchenverteilungen einhergehen, was möglicherweise durch die Vielfältigkeit der pathophysiologischen Zusammenhänge des jeweiligen Krankheitsgeschehens zu erklären ist. Allerdings liess sich bei Zusammenfassung der einzelnen Erkrankungen zu Krankheitsgruppen bei Erkrankungen des myeloproliferativen Systems die Tendenz zu einer vermehrten Anzahl von Riesen- und grossen Ausbreitungsformen erkennen.

Bei der Untersuchung weiterer Parameter im Hinblick auf ihren Einfluss auf die Thrombozytenausbreitung ergab sich eine Beziehung zwischen einer verminderten Thrombozytenzahl im Blut und einer relativen Vermehrung jugendlicher Thrombozyten im Ausbreitungsbild, was auf einen Einfluss der Thrombozytenzahl im Blut auf die Thrombozytenproduktionsrate hinweist (BREDDIN, 1968 (3); CROWLITE, 1958 (5); DE GABRIELE und PENINGTON, 1967 (6); HARKER, 1968 (11); HARKER, 1968 (12); ODELL jr., JACKSON und REITER, 1967 (19); PENINGTON und OLSEN, 1970 (22)).

Im Hinblick auf einen Vergleich der morphologischen und der enzymatischen Untersuchungen wurde der Zusammenhang zwischen den gemessenen Enzymaktivitätswerten und dem

Thrombozytenausbreitungsbild untersucht. Hierbei zeigte sich, dass eine signifikante Beziehung zwischen einer relativen Vermehrung jugendlicher Thrombozyten im Ausbreitungsbild und erhöhten Enzymaktivitätswerten besteht. Bei relativer Vermehrung von Übergangs- und Spinnenformen sind die Enzymaktivitäten erniedrigt. Die Beziehungen zwischen den Beurteilungen des jeweils vorliegenden Krankheitsgeschehens durch beide Methoden sind nicht so eindeutig. Dies ist möglicherweise durch die Reduktion der Untersuchungsergebnisse auf eine grobe Drei-Punkte-Skala (rechtsverschoben, linksverschoben, normal) bedingt. Bei einem Vergleich wird deutlich, dass bei den enzymatischen Untersuchungen häufiger Extremurteile vergeben wurden. Es ergibt sich die Frage, ob sich Störungen des Thrombozytenstoffwechsels erst dann in einer Veränderung der Thrombozytenausbreitung bemerkbar machen, wenn sie ein bestimmtes Mass überschritten haben. Untersuchungen mit verschiedenen Stoffwechselhemmern haben zwar gezeigt, dass die Thrombozyten in ihrer Ausbreitungsfähigkeit äusserst empfindlich auf Störungen des Stoffwechsels reagieren (BREDDIN, 1968 (3); KRÜHL, (14)), das schliesst aber nicht aus, dass Messungen der intrathrombozytären Enzymaktivitäten im Hinblick auf Stoffwechselveränderungen grössere Aussagekraft haben. Parallelversuche mit verschiedenen Stoffwechselinhibitoren könnten zu einer Klärung dieser Frage beitragen.

Es ist zu diskutieren, ob die Thrombozytenausbreitung in allen Fällen eine Funktion des Thrombozytenstoffwechsels ist, oder ob bestimmte Phänomene unterschiedliche Ergebnisse beider Methoden bewirken können. Ausbreitungshemmungen können sowohl durch Funktionsdefekte der Plättchen selbst (thrombozytogene Ausbreitungshemmung) als auch durch Einwirkung bestimmter Plasmafaktoren (exogene Ausbreitungshemmung) bedingt sein (BRAUNSTEINER, OSWALD, PAKESCH und REIMER, 1956 (2); BREDDIN, 1968 (3); PACHTER, JOHNSON, NEBLET und TRUANT, 1959 (21)). Wie diese Ausbreitungshemmung durch bestimmte Plasmafaktoren zustande kommt,

ist letztlich noch nicht geklärt. Wenn es sich hier um einen rein mechanischen Vorgang handelt, kann der Thrombozytenstoffwechsel trotz gestörter Ausbreitung normal sein.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde ein Fall von Plättchenfunktionsstörung beobachtet, bei dem sich im Ausbreitungsbild sowohl eine relative Vermehrung jugendlicher Thrombozyten als auch ein relativer Anstieg der Zahl der Übergangs- und Spinnenformen zeigte, während die kleinen Ausbreitungsformen deutlich vermindert waren. Möglicherweise ist diese Form der Zellverteilung ebenfalls Ausdruck einer verkürzten Plättchenüberlebenszeit. Ähnliche Verteilungen im Ausbreitungsbild wurden auch von anderen Autoren beobachtet (BREDDIN, 1968 (3)). In solchen Fällen gibt das Thrombozytenausbreitungsbild Hinweis auf eine verkürzte Plättchenüberlebenszeit, während die gemessenen Enzymaktivitäten im Normalbereich liegen.

V. Zusammenfassung:

In Parallele zu der Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten (EILERS, 1971 (9)) wurde das Thrombozytenausbreitungsbild bei Thrombozytopenien im Hinblick auf die Möglichkeit einer Differenzierung zwischen megakaryozytären und amegakaryozytären Thrombozytopenien untersucht.

Mit Hilfe zahlreicher statistischer Untersuchungen wurden die Untersuchungsergebnisse von neunzehn Normalpersonen und siebenundvierzig Patienten mit verminderten Thrombozytenzahlen ausgewertet. Dabei ergab sich:

1. Die Reproduzierbarkeit der mit dem Thrombozyten-Ausbreitungs-Test gewonnenen Untersuchungsergebnisse konnte nachgewiesen und somit die Zuverlässigkeit der Untersuchungsmethode bestätigt werden.
2. Normalpersonen und Patienten unterscheiden sich bei der Untersuchung des Thrombozytenausbreitungsbildes zunächst durch unterschiedliche Streuungen voneinander.
3. Obwohl sich gewisse Tendenzen erkennen lassen, ist eine Zuordnung von bestimmten Erkrankungen und Merkmalen zu Veränderungen im Ausbreitungsbild mit den vorliegenden Informationen und angewendeten statistischen Prüfverfahren nicht möglich.
4. Es ergeben sich bei Patienten signifikante Beziehungen zwischen gemessenen Enzymaktivitäten und dem Thrombozytenausbreitungsbild. Der Umfang dieser Beziehungen lässt sich auf Grund der komplizierten pathophysiologischen Zusammenhänge nur schwer erfassen.

Die Vielschichtigkeit des Fragenkomplexes konnte aufgezeigt werden. Zu einer Klärung der Zusammenhänge sind weitere Untersuchungen notwendig.

VI. Literaturverzeichnis

1. ANDERSON, T.W.:
An Introduction to multivariate statistical analysis.
New York 1958
2. BRAUNSTEINER, H., E.OSWALD, F.PAKESCH und E.REIMER:
Lymphoreticulosen mit Makroglobulinämie.
Wien.Z.inn.Med. 37, 349 (1956)
3. BREDDIN, K.:
Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen,
Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
Stuttgart 1968
4. BREDDIN, K. und K.H.BÜRCK:
Zur Klinik der Thrombozytenfunktionsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Ausbreitungsfähigkeit der Thrombozyten an silikonisierten Glasflächen.
Thrombos.Diathes.haemorrh. (Stuttg.) 9, 525 (1963)
5. CRONKITE, E.P.:
Regulation of platelet production.
Bookhaven Symposium in Biology 10, 96 (1958)
6. DE GABRIELE, G. und D.G.PENINGTON:
Physiology of the regulation of platelet production.
Brit.J.Haemat. 13, 202 (1967)
7. DETWILER, T.C., T.T.ODELL jr. und T.P.McDONALD:
Platelet size, ATP content, and clot retraction in relation to platelet age.
Amer.J.Physiol. 203, 107 (1962)
8. DOCUMENTA GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen.
6.Aufl., Basel 1960
9. EILERS, H.:
Enzymaktivitätsbestimmungen in Blutplättchen in Beziehung zum Ausbreitungsverhalten der Thrombozyten bei Thrombozytopenien.
Med.Diss. Mainz 1971

10. GEHRMANN, G. und W.BLEIFELD:
Lebensdauer und Abbauort menschlicher Thrombozyten
bei Thrombozytopenien.
In: Der Thrombozyt. München 1969. S. 144 - 152.
Hrsg. v. R. MARX
11. HARKER, L.A.:
Megakaryocyte quantitation.
J.Clin.Invest. 47, 452 (1968)
12. HARKER, L.A.:
Kinetics of thrombopoiesis.
J.Clin.Invest. 47, 458 (1968)
13. KOLLER, S.:
Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer
Zahlen.
4.Aufl., Darmstadt 1969
14. KRÖHL, R.:
Reversible und irreversible Hemmung der Thrombozyten-
ausbreitung.
Med. Diss. Frankfurt 1967
15. LIENERT, G.A.:
Testaufbau und Testanalyse.
2.Aufl., Weinheim 1967
16. LÜHR, G.W. und H.D.WALLER:
Zellstoffwechsel und Zellalterung.
Klin.Wschr. 37, 833 (1959)
17. MARX, R.:
Zur Methodik der vergleichend-quantitativen Bestimmung
der Thrombozytenausbreitung auf genormten Oberflächen.
Klin.Wschr. 42, 634 (1964)
18. McDONALD, T.P., T.T.ODELL jr. und D.G.GOSSLEE:
Platelet size in relation to platelet age.
Proc.Soc.Exp.Biol. (N.Y.) 115, 684 (1964)

19. ODELL, T.T. jr., C.W.JACKSON und R.S.REITER:
Depression of the megakaryocyte - platelet system in rats
by transfusion of platelets.
Acta haemat. (Basel) 38, 34 (1967)
20. OHLER, W.G.A.:
Intrathrombozytäre Enzymbestimmungen bei Thrombozytopenien.
Fortschr.Med. 87, 317 (1969)
21. PACHTER, M.R., S.A.JOHNSON, T.R.NEBLET und J.P.TRUANT:
Bleeding, platelets and macroglobulinemia.
Amer.J.Clin.Path. 31, 467 (1959)
22. PENINGTON, D.G. und T.E.OLSEN:
Megakaryocytes in states of altered platelet production:
cell numbers, size, and DNA content.
Brit.J.Haemat. 18, 447 (1970)



TABELLENANHANG

1. M.S.,f, 23	11. I.T.,m, 25
2. H.E.,m, 23	12. B.S.,m, 25
3. W.P.,m, 24	13. G.S.,m, 24
4. E.B.,m, 23	14. H.S.,m, 25
5. W.S.,m, 25	15. P.L.,f, 22
6. U.K.,m, 25	16. G.S.,f, 21
7. W.G.,m, 25	17. M.R.,m, 25
8. A.S.,f, 43	18. M.B.,f, 24
9. G.E.,f, 37	19. G.B.,m, 26
10. F.P.,m, 24	

Tabelle I : Initialen, Geschlecht und Alter der Normalpersonen.

Nr.	Init.	G	A	Diagnose	Milz	Thr.	M	R	S	B
1	R.C.	m	35	Leberzirrhose	276	29	1	5	3	4
2	E.D.	f	61	Leberzirrhose	227	40	1	5	4	4
3	J.H.	m	66	Erythämie	99	25	1	5	5	1
4	F.S.	m	52	Lymphosarkom	104	82	1	5	2	1
5	H.B.	m	72	Chron.hyporegenerat.Anämie	-	10	2	5	5	4
6	P.B.	f	61	Akute Myeloblasten- Leukämie	111	18	1	1	1	4
7	J.S.	m	80	Akute Monozyten- Leukämie	120	4	1	2	2	1
8	I.K.	f	28	Chron.lymphat.Leukämie	0	65	4	1	3	1
9	K.K.	m	65	Chron.myeloische Leukämie	176	72	1	2	3	4
10	M.K.	f	66	Akute Myeloblasten- Leukämie	86	12	2	4	1	4
11	W.M.	m	59	Myeloproliferatives Syndrom	0	38	4	3	3	4
12	M.K.	m	68	Chron.lymphat.Leukämie	-	76	2	1	5	1
13	B.S.	m	60	Seminom	-	-	3	5	5	2
14	H.S.	f	54	Leberzirrhose	-	-	3	5	5	4
15	R.S.	f	33	Leberparenchymschaden	48	128	2	5	2	4

Tabelle II : Übersicht des untersuchten Krankengutes (Forts.S.40).

Nr.	Init.	G	A	Diagnose	Milz	Thr.	M	R	S	I
16	H.O.	m	57	Plasmozytom	-	16	1	5	3	2
17	E.K.	m	71	Leberzirrhose	209	82	3	5	5	4
18	A.H.	m	54	Urämie unbekannter Genese	-	40	2	5	5	2
19	E.S.	f	38	Akute Lymphoblasten- Leukämie	-	41	2	4	2	3
20	O.P.	m	47	Lymphosarkom	93	90	2	5	5	4
21	E.S.	m	51	Chron.lymphat.Leukämie	100	53	1	3	5	4
22	H.B.	m	67	Akute Monozyten- Leukämie	129	40	1	3	1	3
23	I.J.	f	72	Hämolytische Anämie	253	86	1	5	5	4
24	F.M.	m	57	Chron.lymphat.Leukämie	120	101	1	3	5	1
25	H.R.	m	76	Lymphosarkom	181	103	1	5	5	1
26	J.W.	f	61	Großfollikuläres Lymphoblastom	149	48	1	5	5	4
27	M.K.	f	57	Akute Promyelozyten- Leukämie	83	38	2	1	6	4
28	H.S.	m	63	Retikulosarkom	231	120	1	5	5	4
29	J.T.	m	56	Malignom	-	73	3	5	5	4
30	A.B.	m	74	Leberparenchymschaden	-	129	3	5	5	4
31	V.L.	m	64	Diabetes mellitus	61	126	2	5	5	4
32	M.S.	f	58	Chron.lymphat.Leukämie	-	5	3	4	5	3
34	J.R.	m	67	Pharynxkarzinom	-	-	3	5	5	2
35	W.D.	f	31	Verdacht auf Morbus Werlhof	114	-	1	5	5	1
36	H.B.	f	65	Chron.aggressive Hepatitis	-	75	1	5	5	4
37	H.W.	f	71	Pyelonephritis	-	97	3	5	5	4
38	M.K.	f	67	Leberzirrhose	-	51	3	5	5	4
39	M.V.	f	72	Lebertumor	-	79	3	5	5	4
40	H.E.	m	58	Lymphosarkom	119	77	1	5	3	4
41	A.S.	m	51	Leberzirrhose	145	84	1	5	5	1
42	H.K.	m	29	Chron.Glomerulonephritis	-	91	3	5	5	4
44	W.M.	m	44	Fettzirrhose	-	61	3	5	5	2
46	H.R.	m	60	Retothelsarkom	-	89	3	5	5	4
48	H.R.	f	42	Akute Lymphoblasten- Leukämie	291	66	1	3	6	4
49	K.W.	m	66	Chron.lymphat.Leukämie	293	40	1	1	3	4
50	A.D.	m	60	Leberzirrhose	-	73	3	5	5	4
51	A.B.	m	49	Bronchialkarzinom	-	67	3	5	5	2

Tabelle II (Fortsetzung) : Übersicht des untersuchten Krankengutes.

Erläuterungen: Milz: Szintigramm, Angabe in cm^2 ; -: keine Messung.
 Thr.: Thrombozyten im Blut in $1000/\text{mm}^3$; -: ohne Angabe
 M: Klin.Milzbefund: 1=vergrößert, 2=normal, 3=keine Angabe, 4=keine Milz.
 R: Remission: 1=Remission, 2=Teilremission, 3=keine Remission, 4=keine Angabe, 5=andere Erkrankung.
 S: Sternogramm (Megakaryozyten): 1=normal, 2=ausreichend, 3=vereinzelte, 4=erhöht, 5=keine Angabe, 6=keine Megakaryozyten.
 B: Behandlung: 1=Steroide, 2=Zytostatika, 3= 1+2, 4=keine Behandlung.

I-Gr.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Gr. 1	1	2,0	3,0	2,0	2,0	3,0	11,0	3,0	1,0	2,0	2,0	3,0	2,0	6,0	0,0	1,0	3,0	4,0
Gr. 1	2	3,0	3,0	0,0	0,0	4,0	6,0	6,0	0,0	2,0	2,0	1,0	2,0	3,0	0,0	3,0	3,0	3,0
Gr. 1	III	2,5	3,0	1,0	5,5	4,5	8,5	2,5	0,5	2,0	2,0	3,0	2,5	4,5	0,0	2,0	3,0	3,5
Gr. 2	1	22,0	26,0	23,0	23,0	25,0	26,0	26,0	20,0	25,0	25,0	23,0	14,0	21,0	13,0	11,0	12,0	22,0
Gr. 2	2	19,5	20,5	19,5	23,5	30,5	32,0	24,0	11,0	26,0	27,0	27,0	27,0	17,0	6,0	13,0	16,0	21,0
Gr. 2	III	62,0	65,0	70,5	50,5	59,0	67,0	61,0	15,5	25,5	26,0	28,0	28,0	19,0	5,0	12,0	14,0	21,5
Gr. 3	1	64,0	52,0	63,0	51,0	59,0	67,0	61,0	65,0	56,0	53,0	56,0	63,0	50,0	60,0	76,0	54,0	53,0
Gr. 3	2	63,15	65,5	67,0	53,0	57,5	63,0	52,0	60,0	61,0	57,0	56,0	59,0	55,0	59,0	75,0	62,0	58,0
Gr. 4	1	190,0	205,0	170,0	233,0	274,5	283,0	267,0	648,5	600,5	563,5	567,5	560,5	560,5	595,0	729,5	615,5	583,0
Gr. 4	2	238,0	218,0	201,0	248,0	240,0	177,0	224,0	212,0	222,0	227,0	263,0	243,0	262,0	241,0	162,0	263,0	244,0
Gr. 4	III	214,0	210,5	185,5	270,5	226,5	182,5	220,5	213,5	213,0	246,0	256,0	268,0	274,0	239,0	163,0	192,0	251,0
Gr. 5	1	171,0	118,0	107,0	170,0	164,0	99,0	142,0	117,0	164,0	149,0	130,0	87,0	149,0	173,0	162,5	230,5	247,5
Gr. 5	2	94,0	183,0	140,0	161,0	164,0	89,0	150,0	155,0	144,0	145,0	162,0	147,0	147,0	143,0	120,0	175,0	149,0
Gr. 5	III	132,5	150,5	123,5	165,5	164,0	94,0	146,0	130,0	154,0	142,0	146,0	130,0	148,0	158,0	94,0	99,0	142,0
Urteil		n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n

I-Gr.		18	19	I-Nr.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Gr. 1	1	5,0	0,0	Gr. 1	1	12,0	5,0	4,0	1,0	47,0	4,0	64,0	21,0	22,0	8,0	15,0	5,0	2,0	
Gr. 1	2	4,5	0,0	Gr. 1	2	17,0	5,0	8,0	0,0	49,0	3,0	39,0	27,0	23,0	3,0	13,0	6,0	2,0	
Gr. 1	III	27,0	11,0	Gr. 1	III	56,0	29,0	6,0	3,5	48,0	3,5	66,5	24,0	25,5	5,5	14,0	5,5	2,0	
Gr. 2	1	18,0	9,0	Gr. 2	1	51,0	21,0	37,0	16,0	69,0	16,0	153,0	93,0	74,0	21,0	58,0	46,0	6,0	
Gr. 2	2	22,5	10,0	Gr. 2	2	53,5	25,0	47,5	16,0	67,0	12,0	163,0	124,0	63,0	19,0	59,0	53,0	8,0	
Gr. 2	III	63,0	63,0	Gr. 2	III	570,0	511,0	537,0	692,0	769,0	14,0	518,0	574,0	68,5	20,0	58,5	49,5	7,0	
Gr. 3	1	605,0	645,0	Gr. 3	1	542,0	525,0	576,0	682,0	735,0	261,0	523,0	570,0	432,0	578,0	531,0	579,0	658,0	
Gr. 3	2	617,0	638,5	Gr. 3	2	556,0	513,0	556,5	637,0	752,0	246,5	517,5	572,0	423,0	552,5	554,5	572,0	527,0	
Gr. 4	1	242,0	259,0	Gr. 4	1	270,0	320,0	235,0	234,0	101,0	298,0	208,0	250,0	337,0	268,0	253,0	269,0	231,0	
Gr. 4	2	267,0	264,0	Gr. 4	2	270,0	255,0	201,0	214,0	116,0	257,0	189,0	185,0	287,0	274,0	231,0	216,0	202,0	
Gr. 4	III	254,5	261,5	Gr. 4	III	270,0	307,5	213,0	224,0	108,5	277,5	193,0	211,5	312,0	281,0	242,0	272,5	216,5	
Gr. 5	1	37,0	98,0	Gr. 5	1	92,0	135,0	174,0	57,0	14,0	450,0	63,0	57,0	153,0	156,0	96,0	115,0	165,0	
Gr. 5	2	106,0	82,0	Gr. 5	2	114,0	154,0	178,0	88,0	20,0	457,0	57,0	94,0	139,0	126,0	100,0	86,0	130,0	
Gr. 5	III	101,5	90,0	Gr. 5	III	103,0	144,5	176,0	72,5	17,0	458,5	60,0	75,5	171,0	141,0	101,0	100,5	147,5	
Urteil		n	n	Urteil		n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n

Tabelle III: Häufigkeiten (in %) der Thrombozytenformen (Gr. 1-5) bei Normalpersonen (...) Patienten (P); Indices 1, 2, III: Erst-, Zweit-, Mittelwert; R, I, n: Rechts-, Linksverschiebung, Normalverteilung.

(Forts. 3.42)

F.-Nr.	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Gr. 1	12,0	1,0	16,0	0,0	0,0	12,0	16,0	3,0	14,0	42,0	4,0	0,0	2,0	0,0	27,0	0,0	0,0
Gr. 1	8,0	5,0	16,0	3,0	3,0	8,0	16,0	3,0	16,0	36,0	5,0	0,0	0,0	1,0	14,0	0,0	0,0
Gr. 1	9,0	3,5	11,0	1,5	3,0	9,0	16,0	3,0	15,0	39,0	4,5	0,0	1,0	0,5	20,5	0,0	0,0
Gr. 2	51,0	26,0	16,0	3,0	10,0	29,0	26,0	10,0	68,0	65,0	1,0	4,0	0,0	5,0	44,0	1,0	23,0
Gr. 2	40,0	34,0	10,0	8,0	27,0	27,0	27,0	11,0	50,0	59,0	8,0	2,0	3,0	6,0	41,0	1,0	13,0
Gr. 2	45,5	30,0	13,0	3,0	25,5	25,5	25,5	13,5	59,0	63,5	13,0	3,0	1,5	5,5	42,5	1,5	21,0
Gr. 2	744,0	701,0	300,0	654,0	719,0	690,0	714,0	631,0	683,0	654,0	634,0	522,0	538,0	335,0	536,0	511,0	540,0
Gr. 3	716,0	708,0	296,0	649,0	710,0	696,0	690,0	710,0	672,0	714,0	690,0	50,0	50,0	317,0	559,0	471,0	636,0
Gr. 3	730,0	704,5	298,0	651,5	700,0	702,5	697,0	695,5	677,5	674,0	674,0	551,0	559,5	326,0	547,5	491,0	588,0
Gr. 4	127,0	139,0	350,0	238,0	153,0	179,0	200,0	174,0	195,0	279,0	279,0	309,0	274,0	472,0	211,0	347,0	238,0
Gr. 4	151,0	198,0	424,0	230,0	154,0	214,0	197,0	158,0	177,0	194,0	227,0	281,0	496,0	306,0	351,0	225,0	233,0
Gr. 4	139,0	198,5	377,0	234,0	153,5	196,5	198,5	166,0	166,0	236,5	236,5	268,0	2,7,5	44,0	303,5	349,0	231,5
Gr. 5	56,0	73,0	318,0	100,0	116,0	60,0	73,0	63,0	52,0	65,0	65,0	165,0	126,0	188,0	32,0	141,0	167,0
Gr. 5	57,0	54,0	264,0	110,0	103,0	57,0	103,0	66,0	56,0	79,0	79,0	191,0	135,0	180,0	80,0	177,0	75,0
Gr. 5	76,5	63,5	291,0	105,0	102,5	53,5	91,0	64,5	54,0	72,0	72,0	173,0	130,5	184,0	81,0	159,0	165,5
Urteil	I	n	r	n	n	n	n	I	I	I	I	I	n	I	n	r	n

-42-

F.-Nr.	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	44	46	48	49	50	51
Gr. 1	0,0	5,0	0,0	3,0	1,0	2,0	5,0	0,0	4,0	1,0	1,0	2,0	27,0	1,3	1,0	5,0	16,0	5,0
Gr. 1	0,0	8,0	2,0	1,0	2,0	1,0	2,0	2,0	3,0	1,0	6,0	1,0	4,0	0,0	0,0	1,0	19,0	9,0
Gr. 1	0,0	6,5	2,0	1,5	1,5	1,5	3,5	1,0	2,0	1,0	3,5	1,5	15,5	0,5	0,5	3,0	17,5	7,0
Gr. 2	5,0	29,0	6,0	6,0	6,0	9,0	11,0	6,0	3,0	0,0	0,0	6,0	35,0	5,0	3,0	33,0	55,0	12,0
Gr. 2	2,0	25,0	2,0	3,0	3,0	1,0	8,0	1,0	3,0	1,0	3,0	3,0	57,0	3,0	5,0	19,0	52,0	15,0
Gr. 2	3,5	27,0	4,0	4,5	4,5	9,5	9,5	7,0	6,0	4,5	5,0	4,5	71,0	4,0	4,0	26,0	54,0	13,5
Gr. 3	624,0	563,0	665,0	622,0	622,0	592,0	629,0	593,0	563,0	630,0	619,0	634,0	728,0	572,0	634,0	754,0	729,0	612,0
Gr. 3	649,0	603,0	643,0	660,0	660,0	584,0	680,0	628,0	612,0	630,0	656,0	628,0	770,0	597,0	658,0	763,0	763,0	598,0
Gr. 3	636,5	599,0	654,0	641,0	641,0	583,0	654,0	610,5	590,0	630,0	637,5	631,0	743,0	564,5	646,0	758,5	748,5	605,0
Gr. 4	253,0	330,0	243,0	262,0	262,0	293,0	223,0	270,0	276,0	247,0	212,0	210,0	126,0	235,0	244,0	170,0	152,0	245,0
Gr. 4	213,0	287,0	246,0	233,0	233,0	231,0	202,0	254,0	267,0	235,0	137,0	226,0	124,0	239,0	240,0	194,0	126,0	253,0
Gr. 4	231,5	305,5	244,5	247,5	247,5	290,0	212,5	262,0	271,5	241,0	204,5	218,0	125,0	237,0	242,0	152,0	139,0	249,0
Gr. 5	11,0	67,0	83,0	109,0	104,0	104,0	132,0	131,0	143,0	114,0	160,0	14,0	34,0	1,7,0	116,0	38,0	44,0	126,0
Gr. 5	139,0	71,0	108,0	102,0	110,0	110,0	133,0	133,0	133,0	133,0	133,0	142,0	45,0	161,0	97,0	2,0	34,0	125,0
Gr. 5	128,5	69,0	35,5	105,5	105,5	111,0	123,0	119,5	130,5	123,5	146,5	145,0	39,5	174,0	107,5	30,5	41,0	125,5
Urteil	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	I	n	n	n	I	n

Tabelle III (Fortsetzung) : Häufigkeiten der Thrombozytenformen bei Normalpersonen und Patienten.
Erläuterungen s. S. 41.

Gruppe I (N)

Art der Varianz	S A Q	Fg	M A Q	F	p
zwischen den Personen	150,58	18	8,37	3,25	< 0,01
innerhalb der Personen	45,00	19	2,37		
Total	195,58	37			

Gruppe I (P)

Art der Varianz	S A Q	Fg	M A Q	F	p
zwischen den Personen	16288,32	46	354,09	25,25	< 0,01
innerhalb der Personen	659,00	47	14,02		
Total	16947,32	93			

Gruppe II (N)

Art der Varianz	S A Q	Fg	M A Q	F	p
zwischen den Personen	1643,32	18	91,25	5,28	< 0,01
innerhalb der Personen	328,50	19	17,29		
Total	1971,82	37			

Gruppe II (I)

Art der Varianz	S A Q	Fg	M A Q	F	p
zwischen den Personen	92543,47	46	2011,81	63,02	< 0,01
innerhalb der Personen	1500,50	47	31,93		
Total	94043,97	93			

Gruppe III (N)

Art der Varianz	S A Q	Fg	M A Q	F	p
zwischen den Personen	84845,47	18	4713,64	4,26	< 0,01
innerhalb der Personen	21001,50	19	1109,34		
Total	105846,97	37			

Gruppe III (P)

Art der Varianz	S A Q	Fg	M A Q	F	p
zwischen den Personen	1121980,49	46	24390,88	39,38	< 0,01
innerhalb der Personen	29139,00	47	619,98		
Total	1151119,49	93			

Tabelle IV : Ergebnisse der einfachen Varianzanalysen für Normalpersonen und Patienten (Fortsetzung S. 44).

Gruppe IV (N)

Art der Varianz	S A Q	Fg	MAQ	F	p
zwischen den Personen	31787,47	18	1765,97	4,82	< 0,01
innerhalb der Personen	6966,00	19	366,63		
Total	38753,47	37			

Gruppe IV (I)

Art der Varianz	S A Q	Fg	MAQ	F	p
zwischen den Personen	415564,11	46	9034,00	18,81	< 0,01
innerhalb der Personen	22570,50	47	480,22		
Total	438134,61	93			

Gruppe V (N)

Art der Varianz	S A Q	Fg	MAQ	F	p
zwischen den Personen	24593,34	18	1366,32	2,13	< 0,1
innerhalb der Personen	12161,00	19	640,00		
Total	36754,84	37			

Gruppe V (I)

Art der Varianz	S A Q	Fg	MAQ	F	p
zwischen den Personen	461143,23	46	10024,05	35,08	< 0,01
innerhalb der Personen	13429,50	47	285,73		
Total	474572,73	93			

Tabelle IV (Fortsetzung) : Ergebnisse der einfachen Varianzanalysen für Normalpersonen (I.) und Patienten (P).

- Erklärungen : SAQ - Summe der Abweichungsquadrate
 MAQ - Mittleres Abweichungsquadrat
 Fg - Freiheitsgrade
 F - Testgröße
 p - Irrtumswahrscheinlichkeit

Gruppen		I	II	III	IV	V	I + II
II	N	$\frac{0,1794}{0,1794}$	-0,007				
	P	$\frac{0,1794}{0,1794}$	-0,016				
III	N	-0,103	-0,065	-0,349	-0,184		
	P	0,051	-0,118	0,061	-0,210		
IV	N	0,031	-0,028	0,036	-0,076		
	P	$\frac{-0,1333}{0,1333}$	-0,008	$\frac{-0,1350}{0,1350}$	-0,096		
V	N	0,011	-0,020	0,290	-0,056	0,386	-0,212
	P	$\frac{-0,1331}{0,1331}$	-0,035	$\frac{-0,1357}{0,1357}$	-0,062	$\frac{0,1113}{0,1113}$	-0,206
I+II	N	$\frac{0,1819}{0,1819}$	-0,008	-0,190	-0,084	0,145	-0,061
	P	$\frac{0,1819}{0,1819}$	-0,019	0,059	-0,111	$\frac{-0,1359}{0,1359}$	-0,072
IV+V	N	0,026	-0,381	0,185	-0,108	$\frac{0,1808}{0,1808}$	0,009
	P	$\frac{-0,1379}{0,1379}$	-0,716	$\frac{-0,1403}{0,1403}$	-0,126	$\frac{-0,1803}{0,1803}$	$\frac{-0,117}{-0,117}$

Tabelle V:

Erwartungswerte und Korrelationskoeffizienten der aus erst- und Zweitwählung gebildeten Mittelwerte der Thrombozytenausbreitungsformen für Normalpersonen (N, n=19) und Patienten (P, n=47). Die beobachteten Korrelationskoeffizienten sind jeweils links, die erwarteten rechts eingetragen.

I	o - 7		8 - 14		über 14		zus.	χ^2
P	32	35,60	4	3,56	11	7,83	47	5,88
N	18	14,39	1	1,44	0	3,17	19	
zus.	50		5		11		66	

II	o - 16		17 - 32		über 32		zus.	χ^2
P	23	22,07	8	14,95	14	9,97	47	18,23
N	6	8,92	13	6,05	0	4,03	19	
zus.	31		21		14		66	

I+II	o - 25		26 - 50		über 50		zus.	χ^2
P	26	30,55	7	10,88	14	8,97	47	10,00
N	11	10,65	8	4,32	0	4,03	19	
zus.	37		15		14		66	

III	unter 541		541 - 600		601 - 660		661 - 720		über 720		zus.	χ^2
P	9	7,12	13	14,24	12	12,82	8	8,55	5	4,27	47	2,83
N	1	2,88	7	5,76	6	5,18	4	3,45	1	1,73	19	
zus.	10		20		18		12		6		66	

IV	unter 181		181 - 240		241 - 300		261 - 300		über 300		zus.	χ^2
P	7	5,69	10	12,82	13	14,24	10	9,26	7	4,98	47	6,60
N	1	2,30	8	5,18	7	5,76	3	3,74	0	2,02	19	
zus.	8		18		20		13		7		66	

V	unter 46		46 - 50		91 - 110		136 - 180		über 180		zus.	χ^2
P	4	2,85	11	9,26	18	16,38	11	16,32	3	2,14	47	10,66
N	0	1,15	2	3,74	5	6,62	12	8,62	0	0,86	19	
zus.	4		13		23		23		3		66	

IV+V	unter 276		276 - 330		331 - 425		über 425		zus.	χ^2
P	11	8,55	10	9,97	19	22,79	7	5,70	47	5,68
N	1	3,45	4	4,03	13	4,21	1	2,30	19	
zus.	12		14		32		8		66	

Tabelle VI : Ergebnisse des χ^2 -Tests für die Verteilung der beiden Kollektive über Plättchenhäufigkeitsklassen innerhalb der verschiedenen Thrombozytenausbreitungsformen. In jedem Tabellenfeld ist links die beobachtete Häufigkeit und rechts derselben der Erwartungswert aufgeführt. P = Normalpersonen, I = Patienten, χ^2 = Test value, Klassen in %.

In die Analyse eingegangene Meßgrößen	χ^2	FE	F	FE
LDH, FK, GALDH, FGA	5,54	4,0	1,42	4,0/61,0
Gr.I, II, IV, V	8,22	4,0	2,10	4,0/61,0
zusammen	13,76	8,0	1,76	8,0/57,0

Tabelle VI : Ergebnisse der multivariaten Varianzanalysen beim Vergleich von Normalpersonen und Patienten. Erläuterungen:
 LDH- Lactatdehydrogenase, FK- Pyruvatkinase,
 GALDH- Glycerinaldehyd-3-phosphatdehydrogenase, FGA- 3-Phosphoglyceratkinase ;
 χ^2 , F, FE : Testgrößen mit zugehörigen Freiheitsgraden.

In die Analyse eingegangene Meßgrößen	χ^2	FE	F	FE
LDH, FK, GALDH, FGA	17,01	12,0	1,54	12,0/74,4
Gr.I, II, IV, V	22,01	12,0	2,30	12,0/74,4
zusammen	39,02	24,0	1,41	24,0/70,2

Tabelle VIII : Ergebnisse der multivariaten Varianzanalysen beim Vergleich von vier Krankheitsgruppen.
 Erläuterungen s.oberende Tab.VII .

Thrombozyten-
Ausbreitungs-Test

Enzymaktivitäts-
bestimmung

R	N	L	zus.	Sternogramm	zus.	R	N	L
3	22	5	30	keine Angabe	30	6	18	6
2	10	3	15	Megakaryozyten	15	3	8	4
0	2	0	2	keine Megakaryozyten	2	1	1	0
5	34	8	47	zusammen	47	10	27	10
R	N	L	zus.	Milzbefund	zus.	R	N	L
0	12	3	15	keine Angabe	15	1	11	3
5	13	3	21	vergrößert	21	7	10	4
0	8	1	9	normal	9	2	6	1
0	1	1	2	keine Milz	2	0	0	2
5	34	8	47	zusammen	47	10	27	10
R	N	L	zus.	Remission	zus.	R	N	L
3	28	4	35	keine Angabe	35	8	23	4
1	4	2	7	Teil- und Remission	7	0	3	4
1	2	2	5	keine Remission	5	2	1	2
5	34	8	47	zusammen	47	10	27	10
R	N	L	zus.	Krankheitsgruppen	zus.	R	N	L
0	9	3	12	Lebererkrankungen	12	2	8	2
1	6	2	9	Myeloprolif. Erkrankungen	9	2	5	2
2	7	2	11	Tumoren d. lymphat. System	11	2	5	4
2	1	0	3	Tu. d. retikulohist. System	3	1	2	0
0	3	0	3	Nierenerkrankungen	3	0	1	2
0	4	0	4	Bösartige Tumoren	4	0	4	0
0	4	1	5	Sonstige Erkrankungen	5	3	2	0
5	34	8	47	zusammen	47	10	27	10
R	N	L	zus.	Behandlung	zus.	R	N	L
1	6	2	9	Steroide	9	3	2	4
1	5	0	6	Zytostatika	6	1	5	0
0	2	1	3	Steroide + Zytostatika	3	0	3	0
3	21	5	29	keine Behandlung	29	6	17	6
5	34	8	47	zusammen	47	10	27	10
R	N	L	zus.	Krankheit	zus.	R	N	L
0	2	0	2	Akut. Lymphoblasten-Leuk.	2	1	1	0
1	3	2	6	Chron. lymphat. Leukämie	6	1	1	4
0	4	0	4	Lymphosarkom	4	1	3	0
0	5	3	8	Leberzirrhose	8	2	4	2
1	14	5	20	zusammen	20	5	9	6

Tabelle IX: Verteilung der Untersuchungs- und Kontrollgruppen in Klassen von Einflussgrößen im Vergleich bei verschiedenen Testmethoden. χ^2 -Tests auf Signifikanz aller Unterschiede.

		I	II	III	IV	V	I+II	IV+V
LSE	N	0,211	0,164	-0,134	0,042	0,117	0,186	0,162
	I	0,205	<u>0,227</u>	0,217	<u>-0,301</u>	-0,218	<u>0,230</u>	<u>-0,295</u>
IE	N	0,144	0,111	-0,117	-0,032	0,017	0,230	0,031
	I	0,139	0,179	0,186	-0,221	-0,207	0,244	-0,244
GAI-III	N	0,228	0,164	-0,205	0,094	0,313	0,180	0,236
	I	0,163	<u>0,322</u>	0,240	-0,286	-0,273	0,183	<u>-0,319</u>
FBI	N	0,206	0,199	0,017	-0,242	-0,040	0,275	-0,176
	I	<u>0,362</u>	<u>0,481</u>	0,138	<u>-0,320</u>	-0,116	<u>0,458</u>	<u>-0,302</u>

Tabelle 11 : Korrelationskoeffizienten der aus Erst- und Zweitwert gebildeten Mittelwerte der Thrombozytenausbreitungsformen und Enzymaktivitätsmessungen für Normalpersonen (N, n=19) und Patienten (I, n=47) .



Herrn Prof.Dr.W.G.A. Ohler danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung im Verlaufe der Arbeit.

Die Möglichkeit, zahlreiche thrombozytopenische Patienten untersuchen zu können, verdanke ich Herrn Prof.Dr.J.Fischer.

Ebenso gilt mein aufrichtiger Dank Frau Dr.P.netter für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Als Tochter des Kaufmanns Karl Schardt und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Weiler, wurde ich, Marlis Schardt, am 24. September 1946 in Wiesbaden geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich in Wiesbaden-Biebrich die Volksschule. 1957 trat ich in die Helene-Lange-Schule zu Wiesbaden ein, an der ich im Februar 1966 das Abitur bestand.

Im Sommersemester begann ich das Studium der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz. Im September 1968 legte ich hier die Ärztliche Vorprüfung ab. Das erste klinische Semester studierte ich in Mainz, das zweite und dritte in Wien. Im April 1970 wurde ich wieder an der Universität in Mainz immatrikuliert.

Nach Abschluss des sechsten Semesters im Sommer 1971 habe ich die Absicht, das Studium der Medizin mit Staatsexamen und Promotion abzuschliessen.

